

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-171403

⑬ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和57年(1982)10月22日

B 01 D 13/00

7305-4D

A 61 K 9/08

7057-4C

47/00

7057-4C

A 61 L 2/00

6917-4C

C 02 F 1/44

7305-4D

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 水中のパイロジェン除去方法

⑯ 発明者 田中久雄

名古屋市守山区大字大森字白晴

1260-6

⑰ 特 願 昭56-56440

⑱ 出 願 昭56(1981)4月15日

⑲ 出 願 人 三菱レイヨン株式会社

東京都中央区京橋2丁目3番19

⑳ 発 明 者 河合厚

号

名古屋市千種区本山町4-16

㉑ 発 明 者 井上通生

㉒ 代 理 人 弁理士 吉沢敏夫

春日井市不二が丘3-58-16

明 細 書

1. 発明の名称

水中のパイロジェン除去方法

2. 特許請求の範囲

(1) 繊維長方向に配列したマイクロファイブリルと該マイクロファイブリルに対してほぼ直角に連結した結節部より形成される多数の短冊状微細孔が中空系内壁面より外壁面へ相互につながった積層構造を有する分離膜をパイロジェンの分離膜として用いることを特徴とする水中のパイロジェン除去方法。

(2) 分離膜が多孔質中空系膜であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のパイロジェン除去方法。

(3) 多孔質中空系の壁膜層の厚さ T (μ) が $10 \sim 100 \mu$ 、水銀ポロシメーターで測定した空孔率が $20 \sim 90 \text{ Vol } \%$ 、微細孔の平均孔径 \bar{D} (μ) が 0.03μ 以上で、且つ \bar{D} の値が T との関係において $\bar{D} = 0.002 \times T + 0.3$

以下であることを特徴とする特許請求の範囲第2項記載のパイロジェン除去方法。

3. 発明の詳細な説明

この発明は主として医薬用、医療用に使用されるパイロジェンを含有しない超純水を得るための精密ろ過法に関する。

本発明で述べるパイロジェンとは発熱性物質の総称であり、このパイロジェンは生存微生物例えば細菌、カビ、酵母などの代謝産物または死んだ微生物そのもので注射の際に生体に対して発熱反応を引き起す物質と定義されるものを指す。パイロジェンは微生物の繁殖が許されている所ではどこにでも存在し、微生物の種類に関係なく類似の性質を有し、化学的には耐熱性の鹽素とリンを含有する高分子性複合糖脂質と言われ水溶性で大きさは $1 \sim 5 \text{ nm}$ と考えられている。

そして $0.01 \mu\text{g/kg}$ の微量で生体に発熱反応を起すと言われ、例えばパイロジェンが混合した血液、輸液、薬品及びその他の注射の場合も

生体に発熱やショック等の副作用を及ぼす。したがって特に医薬用、医療用分野において使用される水は無菌水であり且ついわゆるバイロジエンフリー水であることが必要である。

しかしながら、このバイロジエンは通常の滅菌法、例えば高圧下における水蒸気滅菌法あるいは細菌戸過法では破壊あるいは除去が不可能である。したがってバイロジエンフリー水を得るにはかなり高度な水処理技術が必要とされている。バイロジエンフリー水を得る方法としては従来から用いられている蒸留法や比較的最近検討が行なわれている限外戸過法、逆浸透法などがあるが、これ等の方法はいずれも大規模な設備を必要とし、また運転コストも高いと言う欠点を有し、大容量のバイロジエンフリー水を得るには必ずしも適した方法とは言えないのが現状である。さらに従来の限外戸過膜の微細孔構造は球状に近く、このような構造を有する膜を用いて数十 \AA といわれるバイロジエンを除去するためには膜の孔径を著しく小さいものとせ

なければならず、必然的に透水量も低下し、生産性の悪いものである。大容量のバイロジエンフリー水を必要とする分野は注射薬を始めとする医薬品製造分野の他、医療分野としても例えば注射器、手術器具等の洗浄用水、手術前手洗い用水、手術中の患者の臓器や創傷部の洗浄用水等がある。特にこれ等の洗浄用水は使用量が極めて大容量であるために低コストのバイロジエンフリー水であることが望ましく低コストのバイロジエンフリー水を製造することの重要性が認識されつつあるのが現状である。この様な現状から本発明者等は合理的なバイロジエンフリー水の製造法について種々検討した結果本発明に到達した。すなわち本発明は、繊維長方向に配列したマイクロファイブリルと該マイクロファイブリルに対してほぼ直角に連結した結節部より形成される多数の短冊状微細孔が中空糸内壁面より外壁面へ相互につながった積層構造を有する分離膜をバイロジエン分離膜として用いることを特徴とする水中のバイロジエン除去方法である。

本発明の特徴は上記のごとく特殊な構造を有する膜を用いることによつて膜の細孔の平均孔径が戸過されるバイロジエンの大きさよりも数倍から数十倍大きいにもかかわらず有効に戸別されることにある。このような特殊な微細構造を有する分離膜はポリオレフィン、ポリエステル、ナイロン、ポリオキシメチレン等の結晶性高分子を溶融押出し延伸することによつて形成することが出来るが、特にポリオレフィン系重合体が微細孔形成性の面から望ましい。また膜の形態としては平膜、チューブ膜等いずれでも良いが単位容積あたりの膜面積が大きくとれる中空糸状の膜が好ましい。

このような特殊な微細構造を有する多孔質中空糸は、例えばポリエチレンやポリプロピレン等の重合体を中空糸製造用の専用ノズルを用いて溶融紡糸して得られた高配向結晶性未延伸中空糸を冷延伸した後、加熱延伸する主工程において、各工程条件を限定管理することによつて製造される。このようにして得られた分離膜は

湿式方式や乾式方式で製造されたセルロースアセテートやポリアクリロニトリル等の他の分離膜とは著しく異つた前述の如き特殊な微細構造を有し、この特殊な微細構造が水中のバイロジエン除去に大きく寄与するものと考えられる。

次に本発明において用いられる分離膜の特殊微細構造を図面にしたがつて更に詳細に説明する。第1図は本発明の実施例1で得られたポリエチレン多孔質中空糸の電子顕微鏡写真である(中空糸外表面、倍率10000)。第2図は第1図の写真をよりわかり易くするために描いた短冊状微細孔の積層構造の一平面の模式図であり、(1)はマイクロファイブリル、(2)は(1)のマイクロファイブリルに対してほぼ直角に連結した結節部、(3)は短冊状微細孔であり、マイクロファイブリルと結節部により構成された短冊状の微細孔(3)は各結節部を介して積層構造をとっている。また微細孔の積層構造は結節部を介して一平面内に繊維長方向に積層すると同時にこの様な構造を有する平面が中空繊維の壁膜の厚み方向に積み重

なっていることを意味する。このような微細孔構造を有する分離膜は水銀ポロシメーターで測定した微細孔孔径が後述の通り大きいにもかかわらず直径が1~5 μ と考えられている極微細なバイロジエンが戸別除去されることは本発明者等も当初予想しなかつた驚くべき事実であり、また現時点においてもバイロジエン除去機構が必ずしも完全に解明出来ているとは言いが、第2図に示した如きマイクロファイブリルと結節部より構成された短冊状の微細孔が中空繊維の壁膜の厚さ方向に積み重なった構造であることがバイロジエン除去に大きく寄与しているものと推定される。この推定は後述する通り壁膜の厚さ(T)を大きくすれば微細孔径(\bar{D})を大きくしても、バイロジエンが除去出来る傾向にあることによつても説明される。

一方バイロジエンが除去される限り、微細孔の孔径は大きい程、また分離膜の空孔率が大きい程透水速度は大きくなり好ましい。

本発明者等の検討によれば、多孔質中空系の

平均孔径および空孔率を水銀ポロシメーターで測定した結果、前述したような短冊状微細孔を有する中空系の場合、バイロジエンが戸別されるため最大孔径は中空系膜の膜厚T(μ)によつて変化することが解つた。即ち膜厚Tを大きくすれば平均孔径が大きくてもバイロジエンは戸別され戸液には含まれない。これは膜厚が大きいと膜の平均孔径が大きくてもバイロジエンが膜中のマイクロファイブリルに引っかかり膜を透過出来ないものと考えられる。

多孔質中空系の場合、この膜厚と孔径の関係は $\bar{D} = 0.002 \times T + 0.3$ で表わされ、さらに透水速度の面から下限値として0.03 μ 以上が有効であることが解つた。即ち微細孔の孔径として0.03 μ 以上、 $(0.002 \times T + 0.3) \mu$ 以下の中空系を用いることにより大きな透水速度を保ちながらバイロジエンが完全に除去された水が得られることが判明した。さらに中空系の膜厚としては10~100 μ 、好ましくは20~80 μ の範囲、空孔率として20~90 Vol%

好ましくは40~80 Vol%の範囲が、透水速度および膜の物理的な強度の面から好ましい。

次に本発明における水中のバイロジエン除去方法について更に具体的に説明する。第3図は本発明の実施例を示す概略断面図であり、多孔質中空系がハウジング内に収納されてなるカートリッジ形式のフィルターであることを示す。(4)は多孔質中空系の多孔質壁膜部を示し、(5)は該多孔質中空系を集束固定した樹脂を示し、(6)は該多孔質中空系の中空開口部を示し、(7)はハウジングを示す。(8)は被処理水の入口、(9)は戸過水の出口を示し、矢印は水の流れを示す。すなわち、例えば第3図の如くU字状に曲げられた該多孔質中空系の多孔質壁膜部(4)を被処理水との接触膜、すなわちバイロジエン分離膜として用い、戸過されたバイロジエンフリー水は該多孔質中空系の中空開口部(6)を経てハウジング(7)の出口部分(9)から流出する形式とすることによつてバイロジエンフリー水を得ることが出来るのである。また本発明のバイロジエン分離膜

としてポリオレフィン系多孔質中空系を用いる場合、該中空系は非常に柔軟であるため自由に屈曲又は湾曲せしめた状態でハウジング内に収納せしめることも可能でありハウジング内容積に対する実質的な分離膜面積比を著しく増大せしめることが可能である。

また該分離膜は長時間使用後も透液量の低下率が小さいと言う特徴を有するが、透液量が低下した時点においては分離膜を一旦取りはずしエタノール等で洗滌するか又は中空開口部(6)から圧搾空気あるいは液体を逆送入して洗滌することにより再使用も可能である。

以上説明した通り本発明は井戸水や水道水等の中に含まれるバイロジエンを効率良く除去出来る方法であり、また従来方法と比較して設備費や運転コストの面でも優れ、特に低コストで且つ大容量のバイロジエンフリー水を得る方法として、その実用的価値は極めて高いものと考えられる。

次に本発明を実施例によつて更に詳細に説明

する。

なお本実施例で用いるバイロジエンの検出法は Limulus lysate test (カプトガニ血球溶解ゲル化試験) にしたがった。検出試薬は帝國機器製薬 K K 製のプレグル試薬(商品名)を用いた。検出原理はカプトガニの血リンパ液中の血球が極微量のバイロジエンと反応し、ゲル化することを利用したものである。プレグルは凍結乾燥された上記の血球成分がアンプル中に密封された試薬であり、このアンプル中に検液を添加し 37℃ で 1 時間孵卵器中で培養した後、5 分間室温に保ちアンプルを 45° に傾けてゲル化の程度を判定する方法にしたがった。判定基準は次の通りである。

- (++) : 固いゲルを形成しアンプルを傾けてもゲルの形が崩れない。
 (+) : ゲルを形成しているがアンプルを傾けると塊りのまま動く。
 (±) : 粗い顆粒状ゲルの形成および粘度の著しい増大。

り、480 時間透水後で透水量は 170 $\ell/m^2, hr$ まで低下したが、分離膜をいったんハウジングより取りはずし、50% エタノール水溶液で洗浄したところ 210 $\ell/m^2, hr$ まで透水速度は回復した。さらに通水を続けた結果 2400 時間後の透水量は 160 $\ell/m^2, hr$ であつた。

第 1 表

通水時間 (hr)	12	24	48	60	120	240	480	600	1200	2400
バイロジエン の有無	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

※ (未経過井戸水のバイロジエン ++)

第 1 表に示す通り本発明の方法により井戸水中のバイロジエンが除去されることが確認された。

実施例 2

水銀ボロシメーターで測定し、細孔の平均孔径が 0.05 μ 、空孔率が 70 Vol%, 膜厚 40 μ 、中空開口部の孔径 250 μ のポリプロピレ

(-) : 液状のまま変化なし。

なお本法によるバイロジエンの検出限界は $10^{-8} \mu g/ml$ である。

実施例 1

第 1 図及び第 2 図に示す如き微細構造を有しカルロエルバ社製水銀ボロシメーター 221 型を用いて測定した微細孔の平均孔径が 0.23 μ 、空孔率が 60 Vol%, 膜厚 60 μ 、中空糸の内径 280 μ のポリエチレンからなる多孔質中空糸を用いた。この中空糸を第 3 図の如く U 字状に束ね、中空開口部を閉塞させない状態に保ち先端部をポリウレタン樹脂を用いて集束固定化してなるカートリッジ式フィルターをバイロジエン分離膜とした。該分離膜を第 3 図のごとくハウジング内に装填し、井戸水の導管に圧力調整器を介して接続し、背圧 2.5 kg/cm^2 で 2400 時間連続通水し、経過前後の井戸水についてバイロジエンの有無を測定した。この結果を第 1 表に示した。

なお透水量は初期に於て 250 $\ell/m^2, hr$ であ

ンからなる多孔質中空糸を分離膜として用い、他の条件は実施例 1 と同一条件で通常の水道を経過し、経過前後の水道水についてバイロジエンの有無を測定した。この結果を第 2 表に示した。

なお透水量は初期に於て、170 $\ell/m^2, hr$ であり、480 時間透水後で 125 $\ell/m^2, hr$ まで低下した。実施例 1 と同様にして分離膜を洗浄したところ透水速度は 145 $\ell/m^2, hr$ まで回復し、さらに経過実験を続行した結果 2400 時間後の透水速度は 120 $\ell/m^2, hr$ であつた。

第 2 表

通水時間 (hr)	12	24	48	60	120	240	480	600	1200	2400
バイロジエン の有無	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

※ (未経過水道水のバイロジエン ++)

第 2 表に示す通り本発明の方法により水道水中のバイロジエンが除去されることが確認され

た。

比較例 1

水銀ポロシメーターで測定した微細孔の平均孔径が 0.68μ 、空孔率が $80 \text{ Vol}\%$ 、膜厚 40μ 、中空糸内径 250μ のポリエチレンからなる多孔質中空糸を分離膜として他の条件は実施例 2 と同一条件で通常の水道水を透過し、透過前後の水道水についてバイロジエンの有無を測定した。この結果を第 3 表に示す。

第 3 表

通水時間 (hr)	12	24	48	60	120	240	480	600	1200	2400
バイロジエン の有無	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)	(+)	(+)	(+)

第 3 表の通り微細孔の平均孔径 (\bar{D}) が前述の $(\bar{D}) = 0.002 \times (T) + 0.3$ 以下を満足しない該分離膜においては通水初期におけるバイロジエン除去効果は認められるが長時間通水においてバイロジエン除去効果が悪くなる傾向を示し

本発明の如く、微細孔の平均孔径 (\bar{D}) は $(\bar{D}) = 0.002 \times (T) + 0.3$ 以下が好ましいことが判明した。

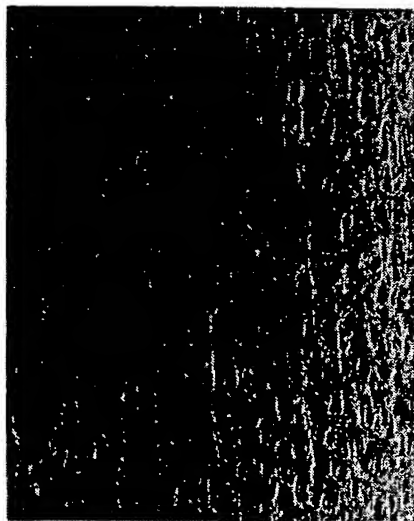
4. 図面の簡単な説明

第 1 図は本発明に使用される分離膜の表面電子顕微鏡写真である。

第 2 図は本発明に使用される分離膜の短冊状微細孔の積層構造を示した模式図である。

第 3 図は本発明の方法を実施するための装置の概略断面図である。

- 1 ……ミクロファイブリル、2 ……結節部、
3 ……短冊状微細孔、4 ……中空糸、
5 ……中空糸集束固定樹脂部、
6 ……中空糸開口部、7 ……ハウジング、
8 ……被処理水入口、9 ……処理水出口



10,000
μm

図 1

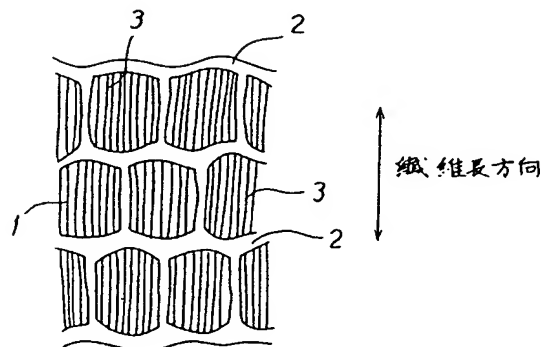
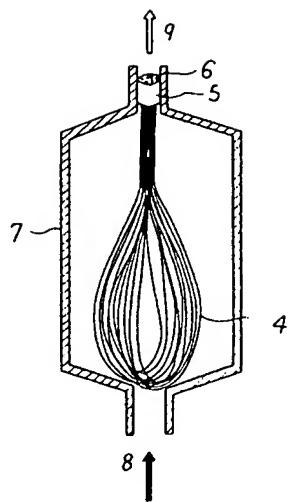


図 2



才 3 図